Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. Martini

Der Cholesterinspiegel bei Anämien

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

Vorgelegt am 16. Februar 1938 von

Hans Dünwald
aus Euskirchen

Druck: Lengericher Handelsdruckerei, Lengerich i. W

Referent: Prof. Dr. Martini.
Korreferent: Prof. Dr. Deuticke

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Meinem Vater
und meiner Schwester
in Dankbarkeit gewidmet!

Der Cholesterinspiegel bei Anämien.

Bei Störungen in der Blutzusammensetzung, wie wir sie bei den Anämien beobachten, liegt der Gedanke nahe, daß sich die Schäden des Gesamtblutes auch an den einzelnen Erythrocyten in physikalischer und chemischer Hinsicht bemerkbar machen. Für die vorliegende Arbeit ist hauptsächlich der Cholesteringehalt des Serums und der Erythrocyten von Bedeutunng. Wir wissen, daß das Cholesterin in die Lipoidmembran der Erythrocyten eingelagert ist. Bisher hat man das Cholesterin aus den Erythrocyten nur in freier Form eliminieren können, abgesehen von den später zu besprechenden, wenigen Fällen, wo außerdem nebenher Estercholesterin vorgefunden wurde. Meine Aufgabe wird es sein, erstens die Cholesterinverhältnisse bei Blutgesunden zu untersuchen, zweitens diese Ergebnisse in Beziehung zu pathologischen Fällen zu setzen.

Beim Durchsehen der Literatur stößt man auf eine Fülle von verschiedenen Methoden der Cholesterinbestimmung, die im folgenden Gegenstand eingehender Besprechung sein werden. Dazu kommt, daß die Versuchsbedingungen bei den einzelnen Methoden und Autoren nicht gleich sind. Dies verwickelte lange Zeit das Cholesterinproblem. Als gebräuchlichste Untersuchungsmethode gilt heute die von Bürger im Jahre 1913 in die Klinik eingeführte, gravimetrische Methode nach Windaus. Sie hat die Nachteile, daß sie zeitraubend ist, zu ihren Untersuchungen größerer Mengen Blut bedarf und, daß das Analysenergebnis mit einer Mikrowaage bestimmt wird. Von großem Vorteil ist dagegen ihre Genauigkeit und Zuverlässigkeit.

Bei den verschiedenen Graden der Anämien kann man nicht beliebig große Mengen Blut mit Rücksicht auf die Patienten entnehmen. Wir mußten deshalb eine andere Methode anwenden, die bei geringem Blutbedarf auch Anspruch auf Genauigkeit und klinische Verwendung erheben konnte.

Es wurde daher die von Schönheimer und Sperry im Jahre 1934 empfohlene kolorimetrische Methode nach Fällung mit Digitonin zur Cholesterinbestimmung benutzt.

Der Gang der Methode ist folgender:

1 ccm Serum oder Blut wird in einem 20-ccm-Meßkölbchen tropfenweise mit soviel Alkohol-Aceton (1 : 1) versetzt, daß das Kölbchen zu

etwa $^{2}/_{3}$ gefüllt wird. Die anfängliche Trübung geht dabei allmählich in eine feinkörnige Fällung über. Größere Klumpenbildung ist wegen des dabei eingeschlossen bleibenden Cholesterins zu vermeiden. Nachdem man zur Extraktion eine Viertelstunde in siedendem Wasserbad gekocht hat, wird abgekühlt, mit Alkohol-Aceton bis zur Marke aufgefüllt und durch ein trockenes fettfreies Filter filtriert (Filter 589/4 Sch. & Sch.).

a) Gesamtcholesterin:

2 ccm des Filtrates werden in einem Zentrifugenröhrchen mit 1 Tropfen 30 % Kalilauge und tropfenweise mit soviel aqua dest. versetzt, daß eine homogene Flüssigkeit entsteht, und zur Verseifung eine halbe Stunde bei 40° gehalten. Nach Zusatz von 1 ccm Alkohol-Aceton wird mit 5 % Salzsäure gegen Phenolphtalein neutralisiert und 1 ccm Digitonin (1 % in 80 % Alkohol) zugegeben. Ein geringer Ueberschuß an Säure schadet nichts, wohl aber verhindert freies Alkali die vollständige Fällung. Man läßt die Fällung wenigstens 1 Stunde absitzen und zentrifugiert dann nach gutem Umrühren mit einem Glasstäbchen, damit der Niederschlag nicht den Wänden anhaftet, sondern sich am Boden sammelt. Die überstehende Flüssigkeit wird mit einer Kapillaren an einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt, der Niederschlag mit 2 cm Alkohol-Aceton aufgewirbelt, wieder zentrifugiert, abgesaugt und dasselbe noch einmal wiederholt. Danach wird zweimal mit je 2 ccm Aether in gleicher Weise gewaschen und die Gläschen nach Entfernung der letzten Waschflüssigkeit kurze Zeit in ein handwarmes Wasserbad getaucht, um die letzten Reste des Aethers zu entfernen.

b) Freies Cholesterin:

4 ccm des Filtrates von der Enteiweißung werden direkt nach Versetzen mit 1 ccm aq. dest. mit 1 ccm Digitonin gefällt und der Niederschlag wie unter a) behandelt.

Der trockene Niederschlag der Digitoninfällung (a u. b) wird nun mit 1 ccm Essigsäureanhydrid versetzt; er kann zur Lösung des Digitonids kurz über freier Flamme gekocht werden. Nach Zugabe von 2 ccm Brombenzol kann evtl. nochmals kurz aufgekocht werden. Die Analyse erfolgt nach Zugabe von 2 ccm einer frischbereiteten Mischung aus 7,5 ccm Essigsäureanhydrid, 1 ccm konz. Schwefelsäure (danach unter Wasserleitung abkühlen) und 7,5 ccm Brombenzol (die Mischung muß farblos sein, andernfalls ist sie unter besserer Kühlung neu anzusetzen) im Polarisationskolorimeter Leifo der Firma E. Leitz in Wetzlar bei Filter 600 bis zur Erreichung der größten Absorption. Der Gehalt an Cholesterin in mg entspricht zahlenmäßig der Extinktion bei 1 ccm Schichtdicke. Die beigelegeten Tabellenwerte wurden bei einer Schichtdicke von 1,5 cm bestimmt und in mg % umgerechnet. Bei der Bestimmung nach Schoen-

heimer-Sperry wurde eine kleine Abänderung vorgenommen, insofern, als an Stelle des Chloroforms Monobrombenzol verwandt wurde. Es hat gegenüber dem Chloroform den Vorteil, daß man es, wenn auch nur kurz, ohne Verdunstung kochen kann und deshalb keine Konzentrationsänderung eintritt.

Zur schnelleren Erreichung der Höchstwerte im Leifo wurde sofort nach Zugabe der Reagensmischung 1—1½ Min. bei 38° im Wasserbad erwärmt und danach kurz in kaltem Wasser abgekühlt. Man erreicht so schon nach kürzester Zeit den Höchstwert.

Zur Feststellung des methodischen Fehlers wurde durch Einwägen einer größeren Menge Cholesterin und Lösen in Essigsäureanhydrid eine Stammlösung bereitet, aus der durch Verdünnen mit Essigsäureanhydrid die Bestimmungslösungen hergestellt wurden. Jeweils 1 ccm dieser Bestimmungslösungen wurde mit 2 ccm Brombenzol und 2 ccm frisch bereitetem Reaktionsgemisch (Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure-Brombenzol) versetzt und die Absorption im Leifo bis zur Erreichung ihres größten Wertes gemessen. Daraus wurde die Extinktion für 1 cm Schichtdicke berechnet und die folgenden Zahlen erhalten:

Angewandt mg Cholesterin	Gefunden	Fehler in % der angewandten Menge
2,0	2,0	0
1,5	1,52	+ 1,3
	1,50	0
	1,64	+ 9,3
	1,52	+ 1,3
1,0	1,00	0
	0,94	— 6,0
0,5	0,48	— 4,0
	0,49	— 2,0
	0,47	— 6,0
	0,55	+10,0
0,1	0,094	— 6,0
	0,11	+10,0
	0,095	— 5,0
	0,105	+ 5,0

Daraus ergibt sich der mittlere Fehler zu ± 5,8 % der angewandten Menge. Diese Abweichung von den wahren Werten ist für biologisches Material durchaus nicht zu hoch, so daß also die Methode mit genügender Genauigkeit arbeitet und für die vorliegenden Untersuchungen brauchbar ist.

Methodologisch ist noch zu bemerken, daß, wenn man von den 4 zu kolorimetrierenden Werten 3 experimentell gefunden hat, sich der 4 Wert rein rechnerisch — chol. esterfr. Erythrocyten vorausgesetzt — festlegt. Er-

gibt der 4 rechnerisch ermittelte und der 4 kolorimetrisch bestimmte Wert einen erheblichen Unterschied, so sind sämtliche Werte ungenau, und man muß eine neue Untersuchung anstellen. Auf diese Weise hat man stets eine Selbstkontrolle neben der anderen, daß man jeden Wert 2 bis 3 mal ermittelt.

Zur Kontrolle der Ergebnisse anderer Untersucher wurden Blut- und Stoffwechselgesunde untersucht und zwar nüchtern nach normaler sowie am folgenden Tage nach fettarmer Kost. Die Versuche wurden stets an den beiden Tagen bei den gleichen Probanden vorgenommn. Es wurden bestimmt: Gesamt- und freies Cholesterin im Serum und Vollblut und der Hämatokritwert nach Kafka, um auf den Cholesteringehalt der Erythrocyten schließen zu können.

Sämtliche Versuchspersonen waren teils Medizinstudierende, teils technische Angestellte des chemischen Laboratoriums. Am fettfreien Tage wurden sie von der Klinik beköstigt. Die Kost setzte sich wie folgt zusammen: Morgens: Kaffee, Zucker, Brot und Marmelade. Mittags: fettfreie Suppe, ohne Fett zubereitetes Gemüse und Kartoffeln, Kompotte oder Obst und 110 g fettarmes Fleisch. Nachmittags und Abends bestand die Kost aus den gleichen Nahrungsmitteln wie morgens und mittags. Die fettarme Diät war so gehalten, daß sie kalorisch voll ausreichte für den fettarmen Tag und keinen Hungertag für die Versuchsperson darstellte.

Der normale Cholesteringehalt im menschlichen Blut.

Prob.	Alter	Geschlecht	a = normale Kost b = fettarme Kost	100 ccm Vollblut enthalten mg % Chol.			100 ccm Serum enthalten mg % Chol.			Freies in % vom Gesamt	Hämatokritwert	Q1 = Freies Chol. in Volumprozent Eythrocyten	Freies Chol. in 100 ccm Eythrocyten	Q2 = Ges. Chol. in Volumprozent Eythrocyten	Gesamt Chol. in 100 ccm Eythrocyten
				Freies	Gesamt	Ester	Freies	Gesamt	Ester						
1	26	m	a	92,5	170,0	77,5	55,0	215,0	160,0	25,6	50,0	65,0	130,0	62,5	125,0
			b	110,5	170,0	60,0	77,5	200,0	122,5	38,8	50,0	71,3	142,16	70,0	140,0
2	23	m	a	100,0	180,0	80,0	62,5	230,0	167,5	26,2	51,0	69,4	136,07	67,3	131,96
			b	102,0	180,0	78,0	62,5	215,0	152,5	29,0	51,0	71,4	140,0	74,65	146,37
3	21	w	a	85,0	155,0	70,0	55,0	195,0	140,0	28,2	50,0	57,5	115,0	57,5	115,0
			b	81,0	150.0	69,0	37,5	170,5	132,5	22,0	50,0	62,25	124,5	65,0	130,0
4	23	w	a	107,5	190,0	82,5	67,5	230,0	162,5	29,4	49,0	73,07	149,12	72,7	148,36
			b	97,5	175,0	77,5	62,5	215,0	152,5	29,1	49,0	65,62	133,92	65,35	133,36
5	23	m	a	82,5	155,0	72,5	40,0	180,0	140,0	22,2	47,0	61,3	130,43	59,6	126,81
			b	77,5	150,0	72,5	46,5	180,0	133,5	25,8	47,0	52,85	112,45	54,6	118,17
6	24	w	a	85,0	165,0	80,0	55,0	220,0	165,0	25,0	52,0	58,6	112,69	59,4	114,23
			b	85,0	145,0	60,0	40,0	170,0	130,0	23,5	52,0	65,8	126,54	63,4	121,32
7	25	w	a	110,0	180,0	70,0	85,0	210,0	125,0	40,4	44,0	62,4	141,82	63,0	143,18
			b	90,0	160,0	70,0	57,5	180,0	122,5	31,9	44,0	58,0	131,82	59,2	134,55
8	20	m	a	80,0	150,0	70,0	40,0	190,0	142,5	21,0	55,0	62,0	112,73	64,5	117,27
			b	100.0	170,0	70,0	45,0	200,0	155,0	22,5	55,0	79,75	145,0	80,0	145,45
9	25	w	a	95,0	160,0	65,0	50,0	170,0	120,0	29,4	47,0	66,0	140,43	69,9	148,72
			b	95,0	160,0	65,0	60,0	180,0	120,0	33,3	47,0	64,6	137,44	63,2	134,44

10	24	m	a	95,0	170,0	75,0	55,0	220,0	165,0	25,0	55,5	70,25	127,73	71,0	129,09
			b	90,0	150,0	60,0	42,5	170,0	127,5	25,0	55,0	70,65	128,00	73,5	133,64
11	24	m	a	95,0	170,0	75,0	52,5	210,0	157,5	25,0	54.0	71,0	131,48	75,5	139,81
			b	90,0	160,0	70,0	40,0	180,0	140,0	22,2	52,0	70,6	135,77	73,6	141,54
12	20	w	a	90,0	170,0	80,0	50,0	190,0	140,0	26,3	44,0	62,0	140,91	63,6	144,55
			b	90,0	160,0	70,0	55,0	180,0	125,0	30,5	44,0	60,0	136,36	60,6	136,36
13	20	w	a	105,0	180,0	75,0	65,0	200,0	135,0	32,5	44,0	69,0	156,82	68,0	154,55
			b	90,0	170,0	80,0	50,0	190,0	140,0	26,3	44,0	62,0	140,91	63,6	144,55
14	24	m	a	90,0	155,0	65,0	65,0	185,0	120,0	35,1	48,0	56,2	117,08	58,8	122,5
			b	80,0	150,0	70,0	50,0	185,0	135,0	27,0	48,0	54,0	112,15	53,8	112.08
14 I.	Untersucht nach 3 Woch		a	95,0	165,0	70,0	60,0	190,0	130,0	31,6	48,0	62,0	130,0	60,5	126,04
			b												
15	24	m	a	82,5	145,0	57,5	55,0	175,0	120,0	31,4	51,0	55,6	109,02	54,25	106,37
			b	87,5	150,0	62,5	50,0	175,0	125,0	28,6	51,0	63.0	123,53	64,25	125,98
15 I.	Untersucht nach 3 Woch.		a	97,5	155,0	57,5	72,5	190,0	117,5	38,2	51,0	62,0	121,57	61,9	121,2
			b												
16	26	m	a	92,5	140,0	47,5	50,0	160,0	110,0	31,3	54,0	69,5	128,7	66.4	122,96
			b	92,5	150,0	57,5	45,0	170,0	125,0	26,4	54,0	71,8	132,96	71,8	132,96
16 I.	Untersucht nach 3 Woch		a	97,5	150,0	52,5	72,5	190,0	117,5	38,2	55,0	64.8	117,82	64,5	117,27
			b												
17	45	m	a	95,0	170,0	75,0	55,0	200,0	145,0	27,5	48,0	66,7	138,96	67,0	139,58
			b												
18	12	m	a	80,0	165,0	85,0	45,0	200,0	155,0	22,5	47,0	56,2	119,57	59,0	125,53
			b												
19	24	m	a	92,5	170,0	77,5	57,5	230,0	172,5	25,0	55,0	66,6	121,09	66,5	120,91
			b												

Die Durchschnittszahlen des normalen Cholesteringehaltes im Blut.

Vollblut*)			Serum			Erythrocyten					
freies	gesamt	Ester	freies	gesamt	Ester	freies in % vom Ges.	Hämatokritwert	Q_1	mg % fr. Chol in 100 ccm Erythr.	Q_2	mg % ges. Ch. in 100 ccm Erythr.
A. Normale Kost, alle Werte (22 Werte).											
93,0 ± 1,76 ± 8,2	164,1 ± 2,58 ± 12,1	71,1	57,6 ± 2,30 ± 10,8	199,1 ± 4,13 ± 16,6	141,5	29,0 ± 1,16 ± 5,4	50,0 ± 0,80 ± 3,8	64,2	128,4	64,5	129,0
B. Normale Kost, (Vergleich mit fettarmer Kost, 16 Werte).											
93,0 ± 2,25 ± 9,1	164,7 ± 3,52 ± 14,1	71,7	56,4 ± 2,35 ± 9,4	198,8 ± 5,39 ± 21,6	142,4	28,4 ± 0,56 ± 5,0	49,7 ± 0,95 ± 3,8	64,6	129,98	64,7	130,18
C. Fettarme Kost (16 Werte).											
91,1 ± 2,12 ± 8,5	159,3 ± 2,69 ± 10,8	68,2	51,3 ± 2,56 ± 10,2	185,0 ± 3,77 ± 15,1	133,7	27,6 ± 1,16 ± 4,6	49,6 ± 0,79 ± 3,7	65,3	131,65	65,2	131,45

Erläuterung und Auswertung der Tabellen.

Die gefundenen Werte sind eingetragen in die Spalten 1 und 2 für das Vollblut und 4 und 5 für das Serum, ferner in Spalte 8 der auf den prozentualen Anteil der Erythrocyten im Blut berechnete Teil Cholesterin. Die Bedeutung der übrigen Spalten ergibt sich aus der Beschriftung; es sind sämtlich rein rechnerische Ergebnisse. Die Durchschnittswerte wurden als arithmetisches Mittel errechnet, die Fehler der Einzelwerte nach der Formel: $U = \pm\sqrt{\frac{\Sigma d^2}{n-1}}$ u. der mittlere Fehler des Mittelwertes nach $F = \pm\sqrt{\frac{U}{n}}$, worin d die Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert und n die Anzahl der Einzelbestimmungen ist.

1. Das Cholesterin im Vollblut.

Was die Cholesterinwerte im Vollblut, sowohl nach normaler als auch nach fettarmer Kost, anbelangt, so haben sie für vorliegende Untersuchungen nicht die Bedeutung, daß sie gesondert besprochen werden müßten. Die Größe der Vollblutwerte hängt von zwei Faktoren ab, erstens von der Menge der Erythrocyten, zweitens in sehr hohem Grade von dem Gehalt an Serumcholesterin. Wir untersuchten den Vollblutcholesteringehalt nur deshalb, um uns auf indirektem Wege über den Cholesteringehalt der Erythrocyten zu unterrichten.

2. Der Cholesteringehalt der Erythrocyten.

Der Cholesteringehalt der roten Blutkörperchen wird jeweils aus den Serumwerten durch Subtraktion von den Vollblutergebnissen errechnet. Ein Beispiel, s. Tabelle 1 Nr. 2, möge dies näher erläutern.

Bei einem Hämatokritwert von 51 % beträgt der Serumanteil 49 %. In 100 ccm Serum sind 62,5 mg fr. Chol., 167,5 mg geb. Chol. und 230 mg Ges. Chol. enthalten. 49 ccm Serum weisen demnach an fr. Cholesterin $\frac{49 \times 62{,}5}{100} = 30{,}63$ mg, an geb. Chol. $\frac{49 \times 167{,}5}{100} = 82{,}08$ mg und an Ges. Chol. $\frac{49 \times 230}{100} = 112{,}7$ mg auf. Nach Sub-

traktion dieser Resultate von den ihnen entsprechenden Werten des Vollbluts erhält man die Cholesterinkonzentration in den Erythrocyten. Es sind demnach in 51 % Erythrocyten an fr. Chol. 69,40 mg, an geb. Chol. — 2,07 mg und an Ges. Chol. 67,3 mg enthalten. In ähnlicher Weise wurden die andern Erythrocyten-Cholesterinwerte errechnet. Wie die Erythrocyten-Cholesterinwerte zeigen, kommt in den Erythrocyten nur freies Cholesterin vor, was in Uebereinstimmung mit den Untersuchungen Bürgers und Beumers steht. Sie untersuchten die Stromazusammensetzung der Erythrocyten auf Lipoide, speziell auf Cholesterin. Hierbei wurde kein Estercholesterin gefunden, nur in einigen Fällen von Carcinom, Diabetes und Cholämie. Die Zahlen für das Gesamtcholesterin und das freie Cholesterin stimmen nicht ganz überein. Das liegt an der nicht absolut genauen Methode der kolorimetrischen Messung und an der Hämatokritbestimmung. Immerhin sind die Abweichungen so klein, daß sie innerhalb der methodischen Fehlergrenze bleiben und zu vernachlässigen sind. Nach unseren Ergebnissen enthalten die Erythrocyten beim Blutgesunden im Durchschnitt 64,6 mg % fr. Chol. und 64,7 mg % Ges. Chol. nach normaler Kost und 65,3 mg % fr. Chol. und 65,2 mg % Ges. Chol. nach fettarmer Kost. Der Höchstwert an fr. Chol. (Q_1) beträgt 73,07 mg % und 75,5 mg % Ges. Chol. (Q_2) nach normaler Kost. Der Mindestwert war 55,6 mg % fr. Chol. (Q_1) und 54,25 mg % Ges. Chol. (Q_2) bei normaler Kost. Entsprechend den erhöhten Durchschnittszahlen bei fettarmer Kost lag der Höchstwert an fr. Cholesterin bei 79,75 mg % und an Ges. Chol. bei 80 mg %. Der tiefste Wert ergibt 52,85 mg % mg fr. Chol. und 53,8 mg % Ges. Chol. Die letzteren Zahlen sind Extremwerte. Die übrigen in der Tabelle aufgeführten liegen alle nahe den einzelnen Mittelwerten. Um für die folgenden pathologischen Fälle brauchbare und einheitliche Versuchsbedingungen betreffs des Cholesteringehaltes in den Erythrocyten zu erhalten, wurden die Werte Q_1 und Q_2 auf 100 ccm Erythrocyten umgerechnet. Als Beispiel diene Tabelle 1 Nr. 2. Wenn in 51 ccm Erythrocyten 69,40 mg % fr. Chol. und 67,3 mg % Ges. Chol. enthalten sind, so sind in 1 ccm Erythrocyten an fr. Chol. 69,40 : 51 = 1,426 mg % und an Ges. Chol. 67,3 : 51 = 1,3196 mg % vorhanden, in 100 ccm Erythrocyten dementsprechend 100 × 1,426 = 142,6 mg % fr. Chol. und 100 × 1,3196 = 131,96 mg % Ges. Chol.

Im Durchschnitt findet man in 100 ccm Erythrocyten 129,98 mg % fr. Chol. und 130,18 mg % Ges. Chol. nach normaler Kost. Laroche und Grigant stellten in ihrer Arbeit über den Cholesterinspiegel der Erythrocyten einen Mittelwert von 150 mg in 100 ccm Erythrocyten fest. Dieser Wert soll nach ihrer Aussage unabhängig von den zuweilen beträchtlichen Schwankungen des Plasmacholesterins sein. Nach fettarmer Kost sehen wir bei unseren Untersuchungen keine prinzipiellen Unterschiede.

Hierbei enthalten 100 ccm Erythrocyten an fr. Chol. 131,65 mg % und an Ges. Chol. 131,45 mg %. Der Höchstwert an fr. Chol. bzw. an Ges. Chol. liegt nach normaler Kost bei 156,82 mg % bzw. 154,55 mg % (Fall 13). Der niedrigste Wert betrug 109,02 mg % an fr. Chol. und 106,37 mg % an Ges. Chol. (Fall 15). Die Maximum- und Minimumwerte nach fettarmer Kost liegen etwas näher dem Durchschnittswert. Der Höchstwert (Fall 2) betrug an fr. Chol. 140,0, an Ges. Chol. 146,37 mg %. Das Minimum (Fall 5) lag bei fr. Chol. bzw. Ges. Chol. bei 112,45 bzw. 116,17 mg %.

Aus alledem können wir schließen:

Erstens, daß von den geringen, innerhalb der Fehlergrenze liegenden Abweichungen abgesehen, die Erythrocyten kein Estercholesterin enthalten.

Zweitens, daß 100 ccm Erythrocyten keine konstante Menge an freiem Cholesterin enthalten. Dies kann daran liegen, daß 100 ccm Erythrocyten wegen des wechselnden Volumens eine verschieden große Anzahl Erythrocyten enthalten. Bürger behauptet in seiner Arbeit über die Stromzusammensetzung der Erythrocyten, daß der Cholesteringehalt der roten Blutkörperchen nahezu konstant sei.

Bei den Fällen 14, 15 und 16 wurde zweimal im Abstand von 3 Wochen der Cholesteringehalt nach normaler Kost bestimmt. Hier fällt die geringe Schwankung des freien Cholesterins in den Erythrocyten auf, die im Durchschnitt nur 10 mg % beträgt.

Vergleichen wir die Einzelfälle nach normaler und fettarmer Kost, so treten von einem zum anderen Tag oft Schwankungen von 15 mg % und mehr ein. Dies beweist, daß der Erythrocyten-Cholesteringehalt alimentären Einflüssen unterworfen ist. Boyd fand 1934 bei fortlaufenden Tages- und Nachtuntersuchungen im Vollblut Lipoidveränderungen, die normalerweise im Plasma während 24 Stunden nicht auftreten. Boyd und Tweddel führen dies auf eine Aenderung im Lipoidgehalt der Erythrocyten zurück. In den Erythrocyten fanden sie gelegentlich große Mengen von Chol. Estern und Neutralfetten. Sie glauben eine Erklärung darin zu finden, daß die Lipoide in den roten Blutzellen je nach der Tageszeit, wo das Blut zur Untersuchung abgenommen wird, sich verändern. Der Grund hierfür ist noch nicht geklärt. Bloor fand im Jahre 1916 nach fettreicher Mahlzeit bei Hunden ein Ansteigen der Lipoide in den roten Blutkörperchen. Die Untersuchungen beim Menschen konnten dies nicht bestätigen. Es wurden, wie Boyd und Tweddel berichten, wesentlich geringere Mahlzeiten bezogen auf das Körpergewicht verabreicht. Thus, Artom und Pedretti sahen nach Fütterung von Fett bei Kaninchen einen Teil des Fettes in Verbindung zu den Phosphorlipoiden der Erythrocyten treten. Boyd und Tweddel konnten in noch unveröffentlichten Untersu-

chungen darlegen, daß die Erythrocyten des Umbilikalblutes an dem Fett-transport von der Plazenta zum Föten beteiligt sind. Man erkennt daran unschwer die Bedeutung der Erythrocyten für den Fettransport im Körper. Man muß zugeben, daß beim Fettransport in den Erythrocyten Lipoidveränderungen im Sinne eines Estervorkommens und eines Auftretens von Neutralfetten möglich sein könnten. Wie aus unseren Resultaten zu ersehen ist, konnten wir bei den Nüchternwerten sowohl nach normaler wie fettarmer Kost keinen Chol. Esternachweis in den Erythrocyten erbringen.

3. Die Konzentration des Cholesterins im Serum.

Von Bedeutung sind die Serumcholesterinwerte und zwar das freie und Gesamtcholesterin und der prozentuale Anteil des freien im Gesamtcholesterin. Autoren wie Feigl, Bloor, Bang fanden z. B. für das Gesamtcholesterin Werte, die über 280 mg % liegen; Widal, Chaufferd, Stepp, Grigaut niedere Werte unter 190 mg %. Die Durchschnittswerte liegen also bei den einzelnen Autoren verschieden hoch und schwanken je nach der angewandten Methode. Es sei daher bei dieser Gelegenheit kurz auf die in der Literatur angegebenen und gebräuchlichsten Methoden eingegangen.

Bei der Cholesterinbestimmung nach Myers und Wardell wird aus getrocknetem Blut mit Chloroform das Cholesterin extrahiert und mit Hilfe der Liebermann-Burchardtschen Reaktion kolorimetriert. Bei dieser Methode benötigt man nur 1 ccm Blut, Serum oder Plasma. Sie hat den Nachteil, daß bei der kolorimetrischen Cholesterinbestimmung auch andere Fettkörper eine Farbreaktion geben, da das Chloroform das Cholesterin nicht isoliert extrahiert. Bei dieser Methode wurde nur das Gesamtcholesterin bestimmt.

Nach Bloor, Pelkan und Allen wird das gesamte Cholesterin im Alkohol-Aether-Extrakt der Gesamtfette nach Verseifen der Fettsäuren und Aufnehmen des Rückstandes mit kaltem Chloroform nach Liebermann-Burchardt bestimmmt. Die Ermittlung der Ester des Cholesterins erfolgt nach Fällung des freien mit Digitonin. Da zu einer Bestimmung 5 ccm Blutplasma benützt werden, war die Bestimmung wegen der zu großen Menge Ausgangsmaterial nicht brauchbar. Die kolorimetrische Bestimmung umgeht nicht die Schwierigkeiten, die im Anschluß anderer mit dem Reaktionsgemisch Färbungen gebender Substanzen liegen.

Die Mikromethode nach Szent-Györgyi bestimmt nur das freie Cholesterin, das durch Digitonin gefällt wird und als Cholesterin-Digitonid zur Wägung gelangt. Will man den Gesamtcholesteringehalt bestimmen, so müssen nach Bürger und Beumer und Bürger und Habs die Cholesterinester vorher mit Natriumäthylat verseift werden. Nachteilig ist, daß bei Szent-Györgyi größere Blutmengen gebraucht werden.

Die nach Bloor modifizierte Bang-Methode beruht auf der Oxydation der Fettsäuren und des Cholesterins. Die reduzierte Chromsäuremenge ist der Fettsäuremenge proportional. Das Cholesterin wird kolorimetrisch bestimmt nach der oben von Bloor angegebenen Methode. Zur Untersuchung werden 3 ccm Plasma benutzt. Ein näheres Eingehen auf diese Methode erübrigt sich, da das oben bei Bloor Gesagte auch hier gilt.

Bang oxydiert alle mit Alkohol-Aether extrahierbaren Fette, auch das Cholesterin, mit Chromsäure und bestimmt nach Bloor in einem zweiten Teil des Extraktes das Cholesterin nach Liebermann-Burchardt kolorimetrisch.

Mühlbock und Kaufmann bestimmen das Cholesterin nephelometrisch nach Fällung mit Digitonin, Befreiung von Fett durch Petroläther, Wiederauflösen des Niederschlages in Alkohol und Erzeugen einer Trübung durch Zusatz von Wasser. Abgesehen von der nicht unerheblichen Menge Ausgangsmaterial — 3 ccm Serum — erfolgt die Bestimmung in einer fast absolut alkoholischen Lösung. die natürlich bei nicht sehr schnellem Arbeiten der Verdunstung unterliegt. Aber auch die Herstellung der Trübungen von möglichst gleichbleibender Teilchengröße ist eine unsichere Angelegenheit, da ja die zu messende Helligkeit von der Anzahl der vorhandenen Teilchen und damit von ihrer Größe abhängt. Um bei den Messungen wenigstens immer denselben Fehler zu haben, müßte man gleichzeitig zu den Analysen eine frisch hergestellte Standardlösung messen, was beim Arbeiten mit dem Leifo eine nicht geringe Mehrarbeit mit sich bringen würde, die bei Reihenuntersuchungen zu einrr erheblichen Mehrarbeit zwingen würde. Die Methode umgeht allerdings alle Fehler, die in der Mitbestimmung sonstiger mit dem Lösungsmittel extrahierbarer Substanzen als Cholesterin liegen, und die weitere, daß die Färbung bei der Liebermann-Burchardtschen Reaktion nicht konstant bleibt, wofür allerdings eine andere Inkonstanz, nämlich die der verdunstenden Analysenlösung, in Kauf genommen werden muß. Aus dem vorstehend über die Teilchengröße Gesagten folgt dann aber, daß der Fehler der Methode größer als der bei der Schoenheimer-Sperryschen sein dürfte, da bei dieser die Inkonstanz durch Abwarten der Erreichung größter Absorption, also größter Farbtiefe ausgeschlossen werden kann.

Bei der Authenriethschen Cholesterinbestimmung werden nur 0,1 ccm Blutserum benützt. Dieses wird nach der Verseifung mit Kalilauge mit Chloroform zur Extraktion des Cholesterins benutzt. Das Cholesterin wird nach L-B. bestimmt. Auch hier wird das Cholesterin nicht allein extrahiert, sondern enthält noch Verunreinigungen, die ebenfalls eine Farbreaktion ergeben. Nur das Gesamtcholesterin wird bestimmt. Nach Authenrieth-Funk beträgt der Cholesteringehalt im Serum 128 bis 143 mg %.

Urbach benutzt für die stufenphotometrische Bestimmung ebenfalls die L.-B.-Reaktion und bestimmt nur das Gesamtcholesterin.

Görtz wendet die Reaktion von Bernoulli: Rotfärbung mit Acetylchlorid, an und bestimmt in 0,1 ccm Ausgangsmaterial. Acetylchlorid ist sehr hygroskopisch und zersetzt sich dann, so daß umständliche Befreiung von Wasser nötig ist. Ein Nachteil ist ferner, daß Acetylchlorid schädlich für den Untersucher wirkt und die Metallteile des Kolorimeters stark angreift. Auch Görtz umgeht nicht die Ungenauigkeit, die darin liegt, daß auch andere Stoffe als Cholesterin die Farbreaktionen geben. Die Methode gestattet allerdings, wesentlich genauere Messungen als alle auf L. B. R. beruhenden vorzunehmen. Die Färbung ist stabiler und intensiver und erlaubt die Blutentnahme mit Blutzuckerpipette nach Stich ins Ohrläppchen.

Rappaport und Engelberg brauchen für ihre Mikromethode nur 0,2 ccm, die man aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen entnimmt. Nach Verseifung mit KOH wird Chloroform und Bolus alba zugesetzt, filtriert und das Filtrat nach Liebermann-Authenrieth kolorimetriert.

Nur die drei Methoden nach Szent-Györgyi-Bürger, Kaufmann-Mühlbock und Schoenheimer-Sperry haben nicht den Fehler, daß sie statt des Cholesterins allein auch andere Stoffe mitbestimmen und so zu falschen Vorstellungen über den Cholesteringehalt des Ausgangsmaterials führen. Sie arbeiten sämtlich mit der Isolierung des Cholesterins als Digitonid und nur die Bestimmungsform ist bei allen dreien verschieden. Von ihnen erschien die von Schoenheimer-Sperry als die für die vorliegenden Untersuchungen brauchbarste, weil sie mit wenig Ausgansmaterial auskommt, die Bestimmung kolorimetrisch mit einem größtmöglichen Grad von Genauigkeit erfolgt und schneller vollendet ist. Zusammenfassend kann man sagen, daß alle Methoden, die nicht das Cholesterin als solches isolieren und dann bestimmen, sei es durch Wägung, sei es durch Kolorimetrie, fehlerhaft sein müssen. Die Methode nach Schoenheimer-Sperry, die zu den vorliegenden Untersuchungen benutzt wurde, bistimmt tatsächlich nur Cholesterin selbst und ist deshalb allen vorgenannten Methoden vorzuziehen.

A. Gesamtcholesterin.

Schoenheimer und Sperry und Sperry und Warren untersuchten im Serum das Gesamtcholesterin sowie den prozentualen Anteil des freien Cholesterins im gesamten Cholesterin. In einer Arbeit vom Februar 1936 fanden Sperry und Warren als Durchschnittswert für das Gesamtcholesterin 209,8 mg % und 26,9 % ± 1,4 für das freie im Gesamtcholesterin.

Vergleichen wir diese Ergebnisse mit den unseren, so ergibt sich eine

weitgehende Uebereinstimmung. Der Durchschnittswert nach normaler Kost aller in der Tabelle aufgeführten Untersuchungen liegt bei 199,1 mg, also etwa 5 % tiefer als bei Sperry. Die mittlere Abweichung beträgt ± 16,6 mg. Bei Sperry finden wir keine mittlere Abweichung angegeben. Die Maximum-Minimum-Werte bewegen sich in Sperrys Arbeit für das Gesamtcholesterin zwischen 392,0 und 131,5 mg. Meine Untersuchungen ergaben nicht so hohe Extremwerte. Das Gesamtcholesterin weist ein Minimum von 160 und ein Maximum von 230 mg % auf. Warren und Sperry machten ihre Untersuchungen an 91 gesunden Erwachsenen. Bei 59 Personen entnahmen sie das Blut nüchtern und in den übrigen Fällen ohne Rücksicht auf die letzte Mahlzeit. Diese Werte wurden wie Nüchternwerte behandelt, weil nach ihrer Aussage die meisten Angaben in der Literatur und auch Experimente in eigenen Laboratorien dafür sprechen, daß weder das Gesamtcholesterin im Serum oder Plasma noch das Verhältnis zwischen den einzelnen Cholesterinfraktionen bedeutende Veränderungen nach gewöhnlichen Mahlzeiten zur Folge haben. So konnte auch Boyd keine nennenswerten Veränderungen feststellen bei Probanden, die er Tag und Nacht fortlaufend untersuchte. Die Versuchspersonen gingen während dieser Zeit ihrer gewohnten Lebensweise nach. Bürger und Habs erzielten einen Cholesterinanstieg bis zu 100 % nach einer unphysiologischen, cholesterinreichen Nahrung, bestehend aus 100 g Olivenöl und 5 g Cholesterin. Da solche Mengen auch bei fettreicher Nahrung normalerweise nicht vorkommen, können sie nicht als Gegenbeweis für obige Feststellungen von Warren und Sperry und Boyd dienen.

Neben der Nahrungshypercholesterinämie unterscheiden die Autoren Leites, Martini, Burgher und Oeter noch eine Verdauungshypercholesterinämie. Diese tritt bei der Magenentleerung auf und kann durch eine einfache Säureeingabe ins Duodenum provoziert werden. Wir sehen hier eine Abhängigkeit vom Sekretionsablauf der Verdauungsdrüsen. Im Gegensatz zur alimentären Hypercholesterinämie tritt die digestive viel früher auf.

B. Das freie Cholesterin.

Das freie Serumcholesterin ist nicht konstant. Die Werte schwanken zwischen 40—72,5 mit einem Höchstwerte von 85 mg %. Die Schwankungswerte des freien Cholesterins stellten auch Bürger und Warren und Sperry fest. Aus dem mittleren Fehler der Durchschnittswerte für freies und Gesamtcholesterin geht hervor, daß die Einzelwerte des freien Cholesterins um das Doppelte näher dem Mittelwert liegen als beim Gesamtcholesterin.

Von Bedeutung ist der Prozentsatz des freien im Gesamtcholesterin. Er weist gegenüber Warren und Sperry nur eine geringe Differenz auf,

die praktisch ohne Bedeutung ist. Wir fanden als Durchschnittswert unter Berechnung aller Fälle nach normaler Kost 29,0 % mit einer mittleren Abweichung von ± 5,4 %. Der Höchstwert beträgt 40,0 %, der niedrigste 21,0 %. Bei fettarmer Kost ergibt sich ein Durchschnittswert von 27,6 mit einer mittleren Abweichung von ± 4,6. Der Höchstpunkt liegt bei 38,8 %, der Tiefpunkt bei 22,0 %. Die Werte nach normaler Kost bei Warren und Sperry lauten 26,9 ± 1,4 %. Bloor und Knudson erhielten 1917 einen Prozentsatz von durchschnittlich 40 %. Fast die gleichen Ergebnisse erzielten Page, Kirk, Lewis, Thompson und Van Slyke 1935. Sie untersuchten heparinisiertes Blutplasma von 67 gesunden Männern. Der Prozentsatz des freien im Gesamtcholesterin betrug im Mittel 37 % mit einer mittleren Abweichung von 9,9 %. Schoenheimer und Sperry fanden bei ihren vergleichenden Untersuchungen von heparinisiertem Blut und Serum keine Unterschiede oder nur ganz minimale. Somit entfällt ein evtl. erhobener Einwand auf die Ungleichheit des Untersuchungsmaterials als Grund für die verschieden hohen Prozentsätze. Da man nach der von Schoenheimer wie nach der von Page und seinen Mitarbeitern angewandten Methode fast die gleichen Gesamtcholesterinwerte erhält, kann der Fehler nur in der Bestimmung des freien Cholesterins liegen. Sowohl Page wie Sperry haben erfolglos versucht, in der Messung des freien Cholesterins einen Fehler feststellen zu können. Page berichtet allerdings, daß er beträchtlich höhere Werte von freiem Cholesterin fand als manche andere Autoren.

Eine Erklärung für die Unterschiede in den einzelnen prozentualen Anteilen des freien Cholesterins im Gesamtcholesterin wäre noch Warren und Sperry folgende, daß bei der Methode nach Schoenheimer große Mengen freien Cholesterins verlustig gingen. Daraus würde sich ein relativ konstantes Verhältnis zwischen freiem und Gesamtcholesterin ergeben. Die Möglichkeit für eine solche Annahme ist jedoch nach Warren und Sperry äußerst unwahrscheinlich.

Beide Autoren heben die Bedeutung des Prozntsatzes vom freien im Gesamcholesterin hervor und nennen sie eine physiologische Konstante, die beim Studium des Cholesterinstoffwechsels eine bedeutende Rolle spielt.

C. Die Konzentration des Serumcholesterins nach fettarmer Kost.

Hierbei sind die Durchschnittswerte etwas niedriger. Im Vollblut sinken die Werte nur wenige mg % ab. Der Serumabfall ist etwas deutlicher. Dies macht für das freie Cholesterin 10 %, Estercholesterin 3 %, für das Gesamtcholesterin etwa 10 % aus. Es wäre immerhin möglich, daß nach mehrtägiger fettarmer Kost das Absinken des Cholesterins in den einzelnen Fraktionen deutlicher und stärker zum Ausdruck käme.

Im Hinblick auf die pathologischen Fälle mußte jedoch davon Abstand genommen werden. Barreda stellte bei längere Zeit durchgeführter cholesterinfreier Ernährung keinen nennenswerten Einfluß auf den Nüchterncholesterinspiegel fest. Die übrigen in der Literatur angeführten Untersuchungen wurden an Tieren vorgenommen, die länger cholesterinfrei ernährt wurden, und sind daher bei ihrer Uebertragung auf den menschlichen Organismus nur mit Vorsicht anzuwenden. So fand Leupold bei Kaninchen und Stepp bei Hunden nach lipoidfreier Ernährung eine deutliche Herabsetzung des Cholesteringehaltes in Blut und Galle. Arndt konnte mit seinen Versuchen an Hunden das gleiche feststellen. Er wies jedoch, wie auch Hueck darauf hin, daß bei cholesterinfreier Ernährung zwar ein deutlicher Blutcholesterinabstieg zu bemerken ist, der aber im äußersten Falle nie unter eine gewisse Schwelle heruntergeht. Arndt berichtete ferner, daß dieser untere Schwellenwert sich nicht allzu weit vom normalen Wert zu entfernen scheint. Bei meinen Untersuchungen ist ein Cholesterinabfall in den Serumfraktionen nach fettarmer Kost eindeutig feststellbar. Jedoch ist die Abhängigkeit von der Ernährung so gering, daß sie praktisch vernachlässigt werden kann.

Die pathologischen Fälle.

Patient	Alter	Geschlecht	Krankheit	a = normale Kost b = fettarme Kost	100 ccm Vollblut enthalten mg % Chol.			100 ccm Serum enthalten mg % Chol.			Erythrocyten					
					Freies	Ges.	Ester	Freies	Ges.	Ester	Freies in % vom Ges.	Hämatokritwert	Q1 = Fr. Chol. der Volumproz. Eythrocyten	Freies Chol. in 100 ccm Erythrocyten	Q2 = Ges.Chol. der Volumproz. Erythrocyten	Gesamt Chol. in 100 ccm Erythrocyten
				Spalte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	50	w	Aleukäm. Lymphadenose	a	90,0	200,0	110,0	60,0	230,0	170,0	26,1	37,0	52,5	141,89	55,1	148,92
				b												
2	43	m	Akute myeloische Leukämie	a	75,0	180,0	105,0	75,0	200,0	125,0	37,5	17,0	12,8	75,29	14,0	82,35
				b												
3	70	m	Lymphat. Leukämie	a	72,5	135,0	62,5	65,0	150,0	85,0	43,4	24,0	23,1	96,25	21,0	87,5
				b												
4	32	m	Myeloische Leukämie	a	80,0	160,0	80,0	45,0	180,0	135,0	25,0	40,0	53,0	132,5	52,0	130,0
				b												
5	37	w	Hogdkin	a	80,0	145,0	65,0	47,50	160,0	112,5	29,7	40,0	51,0	128,75	49,0	122,5
				b	82,5	165,0	82,5	50,0	190,0	140,0	26,3	40,0	52,5	131,25	51,0	127,5
6	34	w	Hogdkin	a	155,0	430,0	275,0	150,0	540,0	390,0	27,8	29,0	48,5	167,24	46,6	160,69
				b												
7	26	m	Angina agranulocytotica	a	57,5	160,0	102,5	55,0	170,0	115,0	32,4	14,0	10,5	75,00	13,8	98,57
				b												
8	56	m	Knochenmarkshemmung	a	57,5	140,0	82,5	32,5	145,0	112,5	22,4	28,0	34,1	121,82	35,6	127,14
				b	57,5	120,0	62,5	37,5	125,0	87,5	30,0	28,0	35,0	125,0	30,0	107,14
9	8	w	Septisches Krankheitsbild	a	85,0	170,0	85,0	65,0	190,0	125,0	34,2	34,0	42,1	123,82	44,6	131,18
				b												

10	57	w	Knochen-tumor Sarkom ?	a	82,5	170,0	87,5	47,5	195,0	147,5	24,4	41,0	54,5	132,93	55,0	134,16
				b	95,0	180,0	85,0	65,0	200,0	135,0	32,5	35,0	52,75	150,74	50,0	142,85
11	26	w	(Chlorose ?)	a	100,0	190,0	90,0	67,5	220,0	152,5	30,7	40,0	59,5	148,75	58,0	145,0
				b	95,0	180,0	85,0	55,0	196,0	141,0	28,0	40,0	62,0	155,0	62,4	155,56
12	29	w	(Chlorose ?)	a	87,5	165,0	77,5	47,5	180,0	132,5	26,4	40,0	59,0	147,5	57,0	142,5
				b	85,0	155,0	70,0	50,0	165,0	115,0	30,3	40,0	55,0	137,5	56,0	140,0
13	59	m	Icterus mit sek. Anämie	a	105,0	170,0	65,0	80,0	180,0	100,0	44,4	37,0	54,6	147,57	56,6	152,97
				b												
14	48	w	Ulcus ventric. mit sek. Anämie	a 1	65,0	165,0	100,0	42,5	175,0	132,5	24,8	23,0	32,3	140,43	30,3	131,73
				a 2	57,5	110,0	52,5	37,5	115,0	77,5	32,6	30,0	31,3	104,33	29,5	98,33
15	69	w	Ulcus duod. mit sek. Anämie	a	115,0	255,0	140,0	110,0	320,0	210,0	34,4	34,0	42,4	124,71	43,8	128,23
				b												
16	32	w	Sek. Anämie nach Tonsil-lektomie	a	72,5	195,0	122,5	55,0	245,0	190,0	22,4	37,0	37,85	102,29	40,7	110,00
				b												
17	15	w	Epilept. Anfälle Chron. Tonsillitis	a	95,0	220,0	125,0	62,5	250,0	187,5	25,0	34,0	53,8	158,24	55,0	161,76
				b												
18	12	w	Sek. Anämie unklares Genese	a	65,0	90,0	25,0	50,0	100,0	50,0	50,0	43,0	36,5	84,88	33,0	76,74
				b												

Beschreibung und Erläuterung der pathologischen Fälle.

In der Literatur finden sich nur wenige Angaben über den Blutcholesteringehalt bei Anämien. Nach Nägeli ist bei perniziöser Anämie das Cholesterin vermindert. Bei Besserung stellte er einen Cholesterinanstieg fest. Dasselbe berichten Möller und Gulli Lindh nach Heparventrat-Medikation bei perniziöser Anämie. Gantenberg beobachtete ebenfalls einen Anstieg des Gesamtcholesterin bei Ansteigen der Erythrocyten- und Hämoglobin-Werten. Der Cholesterinanstieg erfolgt um so höher über die Norm, je höher der Ausgangswert war. Auch bei ganz niedrigen Ausgangswerten stellte er einen Anstieg bis über die Norm fest. Das Tempo und das Ausmaß des Cholesterinanstiegs ist um so größer, je stärker der Anstoß der Blutneubildung, gemessen am Reticulocytenanstieg, auf die Einwirkung der Lebertherapie hin erfolgt. Einer Verschlechterung des Blutbildes geht ein Absinken des Serumcholesterins parallel. Demgegenüber liegen die Verhältnisse bei den sekundären Anämien anders. Nach Gantenberg finden sich deutliche Erniedrigungen des Serumcholesterins meist bei viel niedrigeren Hämoglobin- und Erythrocytenwerten (Hämoglobin 20—30 %). Bei verschiedenen ausgesprochenen Anämien stellte Gantenberg normale bis hochnormale Werte viel häufiger als bei perniziöser Anämie fest. Auch bei den sekundären Anämien sah Gantenberg mit der Besserung des Blutbefundes einen Serumcholesterinanstieg. Die Höhe des Anstieges ist aber geringer, vor allem werden kaum bei den niedrigen Ausgangswerten die hoch übernormalen Werte der perniziösen Anämie erreicht. Andererseits fand Gantenberg bei zwei sekundären Anämien mit Hämoglobinwerten von 34—40 % Cholesterinwerte von 230 mg %. Im Laufe der Behandlung bei sekundären Anämien zeigt sich ein unregelmäßiges Verhalten im Serumcholesterin. Von einem Parallelgehen des Serumcholesterins mit dem Blutbefund kann hier keine Rede mehr sein.

Gantenberg macht besonders darauf aufmerksam, daß am Anstieg des Gesamtcholesterins das Estercholesterin einen stärkeren Anteil als das freie Cholesterin hat.

Besprechung der Anämiefälle.

Die ersten vier Untersuchungen wurden an Leukämiekranken vorgenommen. Es folgen kurz die Krankengeschichten.

Fall 1

Pat. 50 J. Hausfrau, Größe: 162 cm, 67 kg.

Diagnose: Aleukämische Lymphadenose?

Aufnahme am 30. 9. 36. Seit Juli 36 bemerkt Pat. in der linken Leiste harte, schmerzlose Drüsen. Leber bei der Aufnahme 1 ½ Querfinger unter dem R B. Weitere Drüsenschwellungen über dem linken Schlüsselbein.

Blutstatus: Hgb. 60 %, Ery. 3,9 Mill., F J 0,8, Leukoc. 12 000, Stabk. 15, Segm. 67, Lymph. 13, Mono. 5, RR 180/90. Urobilinogen in der Kälte +, Diazo ∅.

Durch vorzeitiges Verlassen der Klinik konnte eine endgültige Diagnose nicht gestellt werden. Probeexzision wurde abgelehnt. Entlassen am 2. 10. 36.

Vollblutwerte: Fr. Chol. 90, Ges. Chol. 200, Esterchol. 110, Serumchol. fr. 60, Ges. Chol. 230, Esterchol. 170.

Hämatokritwert 37, Q_1 52,5 (141,89 mmg % i. 100 ccm)
Q_2 55,1 (148,92 mmg % i. 100 ccm)

Verhältnis des fr. zu ges. Chol. in Prozent: 26,1.

Im Falle 1 ist das Gesamtserumcholesterin leicht erhöht, woran hauptsächlich das Estercholesterin beteiligt ist. Das Verhältnis von freiem zum Gesamtcholesterin liegt im Bereich der mittleren Abweichung. Das Erythrocytencholesterin liegt oberhalb des Durchschnittswertes in normalen Grenzen.

Fall 2

Pat. 43 Jahre, Autovermieter, Größe 167 cm, Gew. 64 kg.

Diagnose: Akute myeloische Leukämie.

Aufnahme: 7. 11. 36. Krankheit begann vor etwa 3 Monaten (Zahnlockerung, Blutung ins Zahnfleisch) vor drei Wochen Angina von 8 Tagen Dauer. Zahnfleischbeschwerden nahmen zu. Pat. sehr schlapp und hinfällig. Blutstatus bei der Aufnahme.

Hgb. 36 %, Ery. 1,33 Mill., F J 1,3, Thromboc. 34 800, Reticoloc. 12 %, Leucoc. 9000, Myeloc. 200, S 164/168, RR 110/60. Blutstatus bei der Cholesterinbestimmung nach 10 Tagen: Hgb. 23 %, Ery. 1, 12, F J 1,04, Leucoc. 14 000. Exitus letalis am 26. 11. 36.

Therapeutisch versuchte man: Bluttransfusion, Campolon, Cebion und Arsen.

Vollblutwerte: Fr. Chol. 75, Ges. Chol. 180, Esterchol. 105, Serumchol. fr. 75, Ges. Chol. 200, Esterchol. 125, Hämatokritwert 17, Q_1 12,8 (75,29) Q_2 14 (82,35) Verhältnis des fr. Chol. zum Gesamtchol. 37,5 %.

Trotz der starken Anämie von 23 % liegt der Gesamtcholesterinwert bei 200 mg % in normalen Grenzen. Das freie Serumcholesterin ist deutlich erhöht. Beide Werte verursachen daher eine übernormale Erhöhung des Verhältnisses von freiem zum Gesamtcholesterin (37,5 %), und eine Verminderung der Serumester. Bemerkenswert ist bei dieser akuten Leukämie wie auch beim folgenden Fall von lymphatischer Leukämie der äußerst geringe Gehalt an freiem Cholesterin in den Erythrocyten. Da wir in beiden Fällen sehr schwere Anämien vor uns haben, ist man versucht anzunehmen, daß die schweren Anämieformen mit einer quantitativen Aenderung im Erythrocytencholesterin einhergehen.

Fall 3

Pat. 70 Jahre, Schneider, Größe 178 cm, Gewicht 55,8 kg.

Diagnose: Lymphatische Leukämie.

Aufnahme am 3. 8. 36. In den letzten 30 Jahren Magenbeschwerden. 1935 Ulcus duodeni und 8 Wochen lange Kur. Anfang 1936 abermals Kur bis Juli 36. 4 Tage nach der Entlassung starke Durchfälle, Erbrechen und Schmerzen. Einige Tage darauf in sehr schlechtem Allgemeinzustand eingeliefert. Leber zwei Querfinger unter dem R B. Milz reicht bis zur Nabelgegend.

Blutstatus: Hgb. 35 %, Ery. 2, 94 Mill., F J 0,64, Normoblasten, Leukoc. 94 400, Lymphoc. 98. Oxydasereaktion: 97 % negativ, 3 % positiv. RR 95/45.

Am 30. 8. 36 Cholesterinbestimmung bei Blutstatus: Hgb. 39 %, Ery 2,28 Mill., F J 0,88, Normoblasten, Myeloblasten, Leukoc. 17 000, Lymphoc. 100. Am dritten und fünften Tage vorher Rö.- Be. Vor einer Woche Bluttransfusion von 350 ccm. Pat. starb am 14. 10. 36. Diagnose durch Sektion erhärtet.

Vollblutwerte: Fr. Chol. 72,5, Ges. Chol. 135, Esterchol. 62,5. Serumchol.: Fr. 65, Ges. Chol. 150, Esterchol. 85. Hämatokritwert: 24, Q_1 23,1 (96,25), Q_2 21 (87,5). Verhältnis von fr. zu Ges. Chol. im Serum 43,4 %. Hier besteht eine ausgesprochene Verminderung des Gesamtserumcholesterins bei normalem freien Serumcholesterin. Das Estercholesterin liegt bei 85 mg % weit unter dem Mittelwert von 141,5 mg % bei Blutgesunden. Das prozentuale Verhältnis des freien zum Gesamtcholesterin ist stark erhöht auf 43,4 %.

Fall 4

Pat. 32 Jahre, Schreiner und Stellmacher, Gew. 82 kg.

Diagnose: Myeloische Leukämie.

Aufnahme am 9. 2. 36. Schon als 16jähriger Junge nach An-

strengungen Nasenblutungen, starke Blutungen im Stuhl. Schon im Februar 36 in der Klinik auf myeloische Leukämie behandelt. Blutstatus bei der abermaligen Aufnahme am 9. 2. 36: Hgb. 70 %, Ery. 3,64 Mill., F I 0,97, Leukoc. 63 600. Myeloblasten 10, Myelozyten 55, Stabk. 8, Segm. 6, Jugendliche 12, Basoph. 3, Lymphoc. 6. Blutstatus am 24. 2. 36 bei der Cholesterinbestimmung: Hgb. 60 %, Ery. 3,96 Mill., F I 0,8, Leucoc. 21 600, RR 135/80. Es sind 9 Ganzbestrahlungen vorausgegangen. Vollblutwerte: Fr. Chol. 80, Ges. Chol. 160, Esterchol. 80. Serumchol.: Fr. 45, Ges. Chol. 180, Esterchol. 135. Hämatokritwert: 40, Q_1 53 (132,5), Q_2 52 (130).

Verhältnis von fr. zu Ges. Chol. 25 %.

Die myeloische Leukämie mit der mittelstarken Anämie von 60 % Hämoglobin zeigt noch Serumwerte, die an der unteren normalen Grenze liegen. Das Erythrocytencholesterin ist normal.

Die beiden folgenden Hodgkinerkrankungen lassen in ihren Serumwerten keine Einheitlichkeit erkennen und sind stark unterschiedlich.

Fall 5

Pat. 37 J. Hausfrau, Größe 161 cm, Gew. 64,8 kg.

Diagnose: Hodgkin, sekundäre Anämie. Aufnahme am 25. 8. 36. Beginn der Erkrankung im Januar 36 mit Geschwulstbildungen in der Leistengegend, später in der Achselhöhle und Supraclavikulargrube. Probeerzision ergab Verdacht auf Granulomatose. 31 Pfund an Gewicht verloren. Pat. in ausreichendem Kräfte- und Ernährungszustand. Fettpolster und Muskulatur gut. Leber: ein Querfinger unter dem rechten RB.

Blutstatus bei der Aufnahme: Hgb. 64 %, Ery 3,44 Mill., F I 0,9, S 80/90.

Status am Tage der Cholesterinbestimmung der gleiche. Es sind drei Röntgenbestrahlungen der Leistengegend vorausgegangen. In der Folge fast täglich bestrahlt, so daß Pat. in relativ gutem Zustand am 9. 10. 36 entlassen wurde.

Vollblutwerte:	Fr. Chol. 80,	Ges. Chol. 145,	Esterchol. 65
Nach fettarmer K.	Fr. Chol. 82,5,	Ges. Chol. 165,	Esterchol. 82,5
Serumwerte:	Fr. Chol. 47,5,	Ges. Chol. 160,	Esterchol. 112,5
Nach fettarmer K.	Fr. Chol. 50,0,	Ges. Chol. 190,	Esterchol. 140

Verhältnis von fr. zu Ges. Chol. nach norm. Kost 29,7 %,
nach fettarmer K. 26,3 %.

Hämatokritwert: 40, Q_1 51,5 (128,75), Q_2 49 (122,5),
nach fettarmer Kost: Q_1 52,5 (131,25), Q_2 51 (127,5).

Fall 6

Pat. 34 Jahre, Hausfrau, Größe 160 cm, Gew. 45 kg.

Diagnose: Hodgkin, sekundäre Anämie, Ascitis.

Aufnahme am 29. 9. 36. In schlechtem Ernährungs- und Kräftezustand aufgenommen Vor einem Jahr trat unter dem linken Arm ein Geschwulst auf, jetzt faustgroßer Tumor unter dem linken Arm. Leber und Milz bis ins kleine Becken vergrößert. Blutstatus: Hgb. 55 %, Ery. 2,9 Mill., Leukoc. 3400, Eos. 4, Lymphoc. 33, Segm. 53, Monoc. 2. In den nächsten Wochen Röntgenbestrahlung der Geschwulst in der Achselhöhle und Milz. Wegen Absinken der Leukoc. unter 1000 zeitweise unterbrochen, dauernd Tp. zwischen 38 und 39°. Anstieg der Erythroc. von 2,9 auf 4,4 Mill. und wieder Abfallen auf 2,2 bei der Entlassung. Hämoglobinwerte schwanken zwischen 55 % bei der Aufnahme und 46 % bei der Entlassung.

Blutstatus bei der Chol. Best. nach Bestrahlung: Hgb. 49 %, Ery. 2,3 Mill., Leucoc. 1200, RR 105/60, Gewicht 43 kg. Leberrand deutlich in der Mitte des Leibes, Milz stark zurückgegangen. Pat. wurde einige Wochen später entlassen.

Vollblutwerte:	Fr. Chol. 155, Ges. Chol. 430, Esterchol. 275,
Serumwerte:	Fr. Chol. 150, Ges. Chol. 540, Esterchol. 390.
Hämatokritwert:	29, Q_1 48,5 (167,24), Q_2 46,6 (160,69).

Verhältnis von freiem zum Gesamtchol. 27,8 %.

Das Gesamtcholesterin im Fall 5 ist trotz mäßiger Anämie von 64% Hämoglobin deutlich erniedrigt auf Kosten des Estercholesterins. Eine Blutabnahme am folgenden Tage nach fettarmer Kost zeigt überraschenderweise in allen Serumteilen ein noramles Cholesterinniveau.

Die Cholesterinwerte in den Erythrocyten liegen nahe bei den Durchschnittswerten. Einen unerklärlich hohen Gesamtcholesteringehalt von 540 mg % bei einem Hämatokritwert von 29 % finden wir im zweiten Hodgkinfalle. Die noch junge Pat. verfügt über keine Fettpolster und wurde stark abgemagert in die Klinik eingeliefert. Auffällig ist ferner das deutlich erhöhte Erythrocytencholesterin.

Fall 7

Pat. 26 Jahre, Landwirt, Größe 172 cm, Gew. 64,5 kg.

Diagnose: Angina agranulocytotica.

Nach Behandlung bei einem Heilkundigen wegen Magenbeschwerden im August 36 trat Besserung ein. Jedoch stellte sich Nasenbluten und später Zahnfleischbluten ein, die schließlich garnicht mehr aufhörten. In sehr elendem Allgemeinzustand am 14. 9. 36 in die Klinik eingeliefert, zeigte das Blutbild:

Hgb. 24 %, Ery. 950 000, Leucoc. 2 200, Stabk. 12, Segm. 27, Lymphoc. 58, Monoc. 3, Thromboc. 12 300, RR 110/55. Milz und Leber nicht palpabel. Therapeutisch täglich 400 mg Cebion i. v. und drei Apfelsinen. Dreimal Bluttransfusion mit geringer subjektiver Besserung. Dazwischen immer Auftreten lebensbedrohlicher Blutungen. Blutbefund bei Chol. Best. am 2. 10. 36: Hgb. 25 %, Ery. 1,4 Mill., F J 0,8, Leucoc. 2000, Stabk. 2, Segm. 12, Lymphoc. 80, Monoc. 6, RR 115/65, Gew. 66 kg. Letzte Bluttransfusion vor 5 Tagen, 354 ccm. Blutbild betrug daraufhin: Hgb. 30%, Ery. 2,4 Mill., Leucoc. 4000, Segm. 20, Lymphoc. 76, Monoc. 4. Patient starb am 20. 10. 36.

Vollblutwerte:	Fr. Chol. 57,5,	Ges. Chol. 160,	Esterchol. 102,5
Serumwerte:	Fr. Chol. 55,	Ges. Chol. 170,	Esterchol. 115

Hämatokritwert: 14, Q_1 10,5 (75), Q_2 13,8 (98,57).

Verhältnis von freiem zum Ges. Chol. 32,4 %.

Wir haben die von allen Fällen größte und gefährlichste Anämie mit einem Hämoglobinwert von 25 % und nur 1,4 Mill. Erythrocyten vor uns. Im Serumcholesterin ist das Gesamtserumcholesterin leicht erniedrigt, desgleichen das Estercholesterin. Auch hier beobachten wir bei der schweren Anämie eine deutliche Herabsetzung des Erythrocytencholesterins. Die Differenz zwischen freiem und Gesamtcholesterin beträgt 23,5 mg % zu Gunsten des Gesamtcholesterins. Dieser Unterschied ist zu groß, als daß er auf die Fehlergrenze der Methode allein zurückzuführen wäre. Wir müssen in diesem Falle das Auftreten von Estercholesterin in den Erythrocyten annehmen. Von allen untersuchten pathologischen Fällen ist die Angina agranulocytotica der einzige, bei dem wir in den Erythrocyten Estercholesterin antreffen. In allen übrigen Fällen beträgt die Differenz nur wenige mg %, die als noch innerhalb der Fehlergrenze liegend anzusehen sind.

Fall 8

Pat. 56 J., männlich, Größe 173 cm, Gew. 64 kg.

Diagnose: Splenomegalia mit Anämie durch Knochenmarkshemmung. Seit dem Kriege Gelenkbeschwerden, neigt zu Erkältungen, hat öfters Schüttelfröste. Seit zwei Jahren nach Bewegung Luftbeschwerden und seitdem etwa 20 Pfund an Gewicht verloren. Seit einem Jahr leicht ikterisch verfärbt.

Blutstatus bei der Aufnahme am 27. 6. 36:

Hgb. 31 %, Ery. 1,5 Mill., F J 1,03, Leucoc. 6800, Megaloblasten positiv, Retikuloc. 22 pro mille, S. 130—145, RR 120/60.

Blutbild bei der am 28. und 29. August 36 vorgenommenen Chol. Best.: Hgb. 45 %, Ery. 2,2 Mill., F J 1,0, Leucoc. 2100, Gew. 67,5 kg. Seit der Aufnahme waren alle blutregenerationsfördernden Mittel

wie Campolon, Sideroplen, Tct. Fowleri, Ferrostabil ohne nennenswerten Erfolg angewandt worden. Erst eine Splenektomie am 3. 9. 36 brachte den gewünschten Erfolg, so daß Pat. am 26. 9. nach drei Wochen mit Hämoglobin 63 %, Ery. 3,7 Mill., F I 0,85, Retikuloc. 38 pro mille entlassen werden konnte.

Vollblutwerte:	Fr. Chol. 57,5,	Ges. Chol. 140,	Esterchol. 82,5
Nach fettarmer K.:	Fr. Chol. 57,5,	Ges. Chol. 120,	Esterchol. 62,5
Serumwerte:	Fr. Chol. 32,5,	Ges. Chol. 145,	Esterchol. 112,5
Nach fettarmer K.:	Fr. Chol. 37,5,	Ges. Chol. 125,	Esterchol. 87,5
Hämatokritwert:	28, Q_1 34,1 (121,82),	Q_2 35,6 (127,14),	
nach fettarmer Kost:	Q_1 35 (125),	Q_2 30 (107,14).	

Verhältnis von fr. zum Gesamtchol. 22,4 %,
nach fettarmer Kost 30 %.

Bezeichnende Veränderungen im Serum sind die nach normaler und fettarmer Kost geringen freien und Gesamtcholesterinwerte. Das Erythrocytencholesterin bewegt sich etwas unterhalb des Durchschnittswertes in normalen Grenzen. Das prozentuale Verhältnis des freien zum Gesamtserumcholesterin ist bei normaler Kost erniedrigt, nach fettarmer Kost normal.

Fall 9

Pat. 8 J., Schülerin, Größe 131 cm, Gew. 23,6 kg.

Diagnose: Septisches Krankheitsbild.

Am 12. 8. 36 nach Angina Gelenkrheumatismus, Herzbeutelentzündung, doppelseitige Lungenentzündung. Am 12. 11. 36 betrug Fieber noch 39°. Atmung sank auf 20. Danach leichte subjektive Besserung mit gutem Appetit. Blutbild bei der Aufnahme am 16. 10. 36: Hgb. 58 %, Ery. 3,66 Mill., F I 0,8, Leucoc. 10 800, S 48—90, RR 120/60. Der gleiche Befund 5 Tage später bei der Cholesterinbestimmung. Auf Wunsch der Mutter am 19. 10. 36 mit infauster Prognose entlassen.

Vollblutwerte:	Fr. Chol. 85,	Ges. Chol. 170,	Esterchol. 85
Serumwerte:	Fr. Chol. 65,	Ges. Chol. 190,	Esterchol. 125
Hämatokritwert:	34, Q_1 42,1 (123,82),	Q_2 44,6 (131,18).	

Verhältnis von freiem zu gesamtem Chol. 34,,2 %.

Die mittelschwere Anämie von 59 % Hgb. wirkt sich im Serumcholesterin nicht durch eine pathologische Verminderung der Werte aus. Die Erythrocyten zeigen im Cholesteringehalt kein von der Norm abweichendes Verhalten. Die Ergebnisse im Serum liegen sämtlich noch im Bereich der normalen mittleren Abweichung. Wir können hier die Feststellung Gantenbergs bestätigen, daß eine Herabsetzung der Serumcholesterinwerte nur bei ganz schweren sekundären Anämien auftritt. Das Gleiche gilt für den folgenden Fall.

Fall 10

Pat. 57 J., Hausfrau, Größe 159 cm, Gew. 43,1 kg.

Diagnose: Knochentumor der Sakralgegend (Sarkom?).

Tumor besteht seit einem Jahr, beginnend mit einer walnußgroßen Geschwulst am Steißbein, seit Januar 36 heftige Schmerzen im linken Unterschenkel. Bein ist kalt, steif. Bewegung möglich. Seit Januar 36 hat Pat. 36 Pfund an Gewicht verloren. Blutstatus bei der am 20. 8. 36 erfolgten Aufnahme:

Hgb. 75 %, Ery. 4,3 Mill., Leucoc. 9000, S 12—13, RR 125/60.

Erste Cholesterinbestimmung am 4. 9. 36:

Blutstatus der gleiche wie bei der Aufnahme. Zweite Cholesterinbestimmung am 22. 10. 36. Blutbild:

Hgb. 69 %, Ery. 3,84 Mill., Leucoc. 6800, Gew. 45,3 kg, RR. 135/60.

Erste Cholesterinbestimmung:

Vollblutwerte:	Fr. Chol. 82,5,	Ges. Chol. 170,	Esterchol. 87,5
Serumwerte:	Fr. Chol. 47,5,	Ges. Chol. 195,	Esterchol. 147,5

Hämatokritwert: 41, Q_1 54,5 (132,93), Q_2 55 (134,16).

Verhältnis von freiem zum Ges. Chol. 24,4 %.

Zweite Cholesterinbestimmung:

Vollblutwerte:	Fr. Chol. 95,	Ges. Chol. 180,	Esterchol. 85
Serumwerte:	Fr. Chol. 65,	Ges. Chol. 200,	Esterchol. 135

Hämatokritwert: 35, Q_1 52,75 (150,74), Q_2 50 (142,85).

Verhältnis von freiem zum Ges. Chol. 32,5 %.

Es wurden zwei Cholesterinbestimmungen im Abstand von 6½ Wochen vorgenommen. Beide Untersuchungen wiesen durchaus normale Werte auf. Trotz des Absinkens des Hämoglobins und der Erythrocytenwerte bei der zweiten Blutabnahme ist eine leichte Steigerung des freien und Gesamtcholesterins im Serum festzustellen. Gleichzeitig sehen wir mit dem Serumanstieg ein Ansteigen des Erythrocytencholesterins, das aber in normalen Grenzen bleibt.

Die beiden folgenden Fälle 11 und 12 behandeln Patientinnen, die an einer ätiologisch unklaren, sekundären Anämie leiden (Chlorose?).

Fall 11

Pat. 26 J., Laborantin,

klagte seit längerer Zeit über Appetitmangel. Verlangen nach sauren Speisen, hartnäckige Obstipation, starke Hautblässe. Ambulante Behandlung in der hiesigen Klinik. Es wurde eine Anämie von 61 %

Hämoglobin festgestellt. Keine occulte Blutungen, Lungentbc., Hyper- und Hypothyreoidismus.

Therapie: Kombinierte Eisen-Arsentherapie. Danach auffallende Besserung. Zu Beginn der Behandlung wurde der Blutcholesteringehalt bestimmt.

Vollblutwerte:	Fr. Chol. 100,	Ges. Chol. 190,	Esterchol. 90
Serumwerte:	Fr. Chol. 67,5,	Ges. Chol. 220,	Esterchol. 152,5

Hämatokritwert: 40, Q_1 59,5 (148,75), Q_2 58 (145,0).
Verhältnis von freiem zu gesamtem Chol. 28 %.

Fall 12

Pat. 29 J., Laborantin, blasses Aussehen.

Klagen über Magendruck, Aufstoßen. Ambulant in der hiesigen Klinik behandelt. Es bestand eine Anämie von 64 % Hämoglobin, F J größer als 1,0. Auch hier wurden occulte Blutungen, Lungentbc. sowie Hyper- und Hypothyreoidismus ausgeschlossen. Nach kombinierter Eisen-Arsenmedikation trat Besserung und Schwinden der Beschwerden ein. Vor Behandlungsbeginn wurde eine Cholesterinbestimmung vorgenommen.

Vollblutwerte:	Fr. Chol. 87,5,	Ges. Chol. 165,	Esterchol. 77,5
Serumwerte:	Fr. Chol. 47,5,	Ges. Chol. 180,	Esterchol. 132,5

Hämatokritwert: 40, Q_1 59 (147,5), Q_2 57 (142,5).
Verhältnis von freiem zu gesamtem Chol. 26,4 %.
Nach fettarmer Kost:

Vollblutwerte:	Fr. Chol. 85,	Ges. Chol. 155,	Esterchol. 70
Serumwerte:	Fr. Chol. 50,	Ges. Chol. 165,	Esterchol. 115

Hämatokritwert: 40, Q_1 55 (137,5), Q_2 56 (140,0).
Verhältnis von freiem zu gesamtem Chol. 30,3 %.

Es liegt in beiden Fällen eine deutliche Anämie vor mit Werten von 61 und 64 % Hämoglobin. Auffällig ist bei Nr. 11 der erhöhte Serumcholesterinspiegel trotz bestehender Anämie. Der Fall 12 zeigt Serumwerte, die noch innerhalb der mittleren Abweichung liegen. Bemerkenswert ist bei beiden Fällen das starke Absinken des Cholesterins nach fettarmer Kost. Im zweiten Falle sogar bis unter die Normalwerte des Gesamtcholesterins auf Kosten des Estercholesterins. Im Erythrocytencholesterin begegnen wir normalen Verhältnissen. Sämtliche Werte liegen an der oberen normalen Grenze.

Fall 13

Pat. 59 J., Bierverleger, Größe 150 cm, Gew. 59,4 kg.

Diagnose: Icterus mit sec. Anämie. Lebertumor im Laufe der Be-

handlung einer Herzinsuffizienz. Aufnahme am 27. 7. 36 unter den Zeichen einer schweren Herzinsuffizienz mit Stauung der Milz und Leber. Ferner Arrythmia absoluta. Pulsdefizit. Blutbild normal. RR 125/92. Im Laufe der Behandlung trat zunehmend Anämie, Icterus und Leberschwellung auf. Es bestand Verdacht auf Lebertumor. Am Tage der Cholesterinbestimmung zeigte das Blutbild deutlich Veränderungen im Sinne einer Anämie: Hgb. 65 %, Ery. 3,55 Mill., F I 0,87, Leucoc. 10 200, RR 90/65, Gew. 58,1 kg. In der Folge ging Icterus und Anämie zurück und Pat. wurde zur ambulanten Behandlung entlassen.

Vollblutwerte:	Fr. Chol. 106,	Ges. Chol. 170,	Esterchol. 65
Serumwerte:	Fr. Chol. 80,	Ges. Chol. 180,	Esterchol. 100

Hämatokritwert: 37, Q_1 54,6 (147,54), Q_2 56,6 (152,97).

Verhältnis von freiem zu gesamtem Chol. 44,4 %.

Bei einer mittelschweren Anämie von 65 % Hämoglobin ist das Estercholesterin deutlich herabgesetzt und das freie Cholesterin stark erhöht. Das prozentuale Verhältnis von freiem zu gesamtem Cholesterin ist ebenfalls gestört und liegt erhöht bei 44,4 %. Thannhauser bezeichnet den starken Abfall des Estercholesterins bei Leberschäden als Estersturz, der nicht auf der Resorptionsstörung infolge Gallenmangels beruht, sondern auf einer Schädigung der Veresterungsfunktion der Leber. Die starke Vermehrung des freien Cholesterins ist nicht zu erklären. Nach Heinlein beobachtet man bei schweren Lebererkrankungen eher ein Absinken der freien Serumcholesterinwerte. Die Erythrocytencholesterinwerte liegen an der oberen normalen Grenze.

Fall 14

Pat. 48 J., Hausfrau, Größe 159 cm, Gew. 53,6 kg.

Diagnose: Sekundäre Anämie nach Ulcus.

Aufnahme am 24. 5. 36. Auftreten von Magenschmerzen mit vorübergehende Besserung nach verschiedenen Medikamenten. Seit 14 Tagen täglich ohnmächtig. Bei der Aufnahme in die Klinik war der Blutbefund:

Hgb. 34 %, Ery. 2,04 Mill., F I 0,8, Leucoc. 7000.

Behandlung mit Sideroplen, Solarson, i. m., Leube 16.

Am 14. 9. 36 erste Cholesterinbestimmung. Blutstatus: Hgb. 40 %, Ery. 2,7 Mill., F I 0,74, RR 95/50.

Zweite Chol.-Best. am 21. 10. 36. Fünf Wochen später. Blutstatus: Hgb. 55 %, Ery. 3,6 Mill., F I. 0,7.

Drei Wochen später wurde Patientin mit 50 % Hämoglobin und 3,06 Mill. Erythrocyten entlassen.

Erste Cholesterinbestimmung:

Vollblutwerte: Fr. Chol. 65, Ges. Chol. 165, Esterchol. 100
Serumwerte: Fr. Chol. 42,5, Ges. Chol. 175, Esterchol. 132,5
Hämatokritwert: 23, Q_1 32,3 (140,43), Q_2 30,3 (131,73).

Verhältnis von freiem zu gesamtem Chol. 24,8 %.

Zweite Cholesterinbestimmung:

Vollblutwerte: Fr. Chol. 57,5, Ges. Chol. 110, Esterchol. 52,5
Serumwerte: Fr. Chol. 37,5, Ges. Chol. 115, Esterchol. 77,5

Verhältnis von freiem zu gesamtem Chol. 32,6 %.

Die erste Cholesterinbestimmung zeigt einen Abfall des freien und des Cholesterins. Eine nach fünf Wochen vorgenommene Untersuchung ergab überraschende Resultate, insofern, als man bei der wesentlichen Besserung des Blutbildes — Steigerung des Hämoglobins von 40 auf 55 % und der Erythrocytenzahl von 2,7 auf 3,7 Mill. pro ccm — einen Anstieg der Serumwerte nach Gantenberg erwartet hätte. Hier trat im Gegenteil trotz objektiver Besserung ein starker Abfall in allen Serumwerten ein, besonders das Estercholesterin fiel um die Hälfte ab. Bemerkenswert ist, daß mit dem Abfallen der Serumwerte auch ein Absinken des Erythrocytencholesterins bis unter die Norm zu beobachten ist.

Fall 15

Pat. 69 J., Hausfrau, Größe 163 cm, Aufnahme am 21. 11. 36.

Diagnose: Ulcus duodeni mit sekundärer Anämie.

Infectio venerea ∅, Menopause seit 24 Jahren. Vor acht Tagen bemerkte Pat. beim Treppensteigen Schwindelgefühl, starken Brechreiz. Eine halbe Stunde später hat sie einen halben Liter schwarzes Blut erbrochen. Sie ist stets mager und bleich gewesen, Magendarmstörungen nie gehabt.

Allgemeinbefund: Sehr schlechter Allgemeinzustand, stark anämisch, Fettpolster und Muskulatur dürftig, geringe Spannung im ganzen Oberbau. Gewicht 44,5 kg. Blutbild bei der Aufnahme: Hgb. 40 %, Ery. 2,23 Mill., F J 0,9, Leucoc. 3800, Reticuloc. 21 pro mille, Metamyelozyten 1, Stabk. 9, Segm. 59, Eos. 1, Lymphoc. 28, Monoc. 2, RR 125/68, S 19—40, Urin: o. B. Blutstatus bei Cholesterinbestimmung am 17. 12. 36: Hgb. 54 %, Ery. 2,96 Mill., F J 0,93, Gewicht 44,6 kg.

In der ersten Woche erhielt Patientin Clauden, Kalzium und 50 ccm Blut i. v. Während der ganzen Zeit in der Klinik Leube-Diät. Patientin wurde gebessert am 27. 1. 37 entlassen. Blutbild: Hgb. 54 %, Ery. 3,6 Mill., F J 0,7, Gewicht 48,6 kg.

Vollblutwerte: Fr. Chol. 115, Ges. Chol. 255, Esterchol. 140
Serumwerte: Fr. Chol. 110, Ges. Chol. 320, Esterchol. 210
Hämatokritwert: 34, Q_1 42,4 (124,71), Q_2 43,8 (122,23).

Verhältnis von freiem zu gesamtem Chol. 34,4 %.

Patientin zeigte während des Aufenthalts in der Klinik eine dauernde Zunahme an Hämoglobin und Erythrocyten. Schon nach 3½ Wochen war der Hämoglobinwert von 40 % auf 54 % und die Erythrocyten von 2,23 Mill. auf 2,96 Mill. gestiegen. Zu diesem Zeitpunkt ergab die Cholesterinbestimmung extrem hohe Serumwerte im Sinne einer Hypercholesterinämie. Ob hier ein Zusammenhang mit der Besserung des Blutbildes besteht, mag dahingestellt bleiben. Der Fall 14 verhält sich gegensinnig. Bei der Patientin sind klinisch keine Anhaltspunkte für eine Stoffwechselstörung gefunden worden, die als Erklärung für den hohen Cholesteringehalt herangezogen werden könnten. Würde man die Auffassung Ruzickas teilen, wonach mit zunehmendem Alter der Cholesterinspiegel ansteigt, so würden dennoch nie solch hohe Extremwerte wie die vorliegenden erreicht. Die Ansicht Ruzickas ist außerdem anfechtbar, da E. Lenzen in seiner Doktorarbeit aus der Bürgerschen Poliklinik in Bonn mit zunehmendem Alter kein Ansteigen der Serumcholesterinwerte feststellen konnte. Das Erythrocytencholesterin liegt unterhalb nahe dem normalen Durchschnittsgehalt.

Fall 16

Pat. 32 J., Hausangestellte, Gewicht 53,5 kg.

Diagnose: Sekundäre Anämie nach Tonsillektomie, Hämorrhoidalblutungen. Aufnahme am 12. 9, 36 in stark anämischem Zustande, da nach Tonsillektomie eine unstillbare Blutung eintrat, die eine Nottracheotomie und Unterbindung der Carotis externa notwendig machte.

Blutstatus bei der Cholesterinbestimmung am 19. 9. 36: Hgb. 56%, Ery. 2,57 Mill., F J 1,12, Thromboc. 118 220, Reticuloc. 11 pro mille, RR 115/80.

In der Folge kein Ansprechen der Hämopoese auf Ferrostabil, Sideroplen, Campolon. Gegen Ende des Klinikaufenthaltes jedoch Ansteigen des Blutbildes nach Medikation Blaudscher Pillen. Am 5. 11. 36 mit Hgb. 72 %, Ery. 4,3 Mill., F J 0,8 entlassen.

Vollblutwerte:	Fr. Chol. 72,5,	Ges. Chol. 195,	Esterchol. 122,5
Serumwerte:	Fr. Chol. 55,	Ges. Chol. 245,	Esterchol. 190

Hämatokritwert: 37, Q_1 37,85 (102,29) Q_2 40,7 (110,0).

Verhältnis von freiem zu gesamtem Chol. 22,4 %.

Die mittelschwere Anämie von 56 % Hämoglobin wirkt sich im Serumcholesterinspiegel im Sinne einer deutlichen Hypocholesterinämie des Gesamtcholesterins aus, und zwar ist das Estercholesterin stark vermehrt. Das prozentuale Verhältnis des freien zum Gesamtcholesterin ist bei 22,4 % erniedrigt. Wir sehen also bei einer unbehandelten sekundären Anämie übernormale Serumwerte, worauf Gantenberg schon hingewiesen hat. Konnten wir beim vorigen Falle mit ausgesprochen starker Hy-

percholesterinämie ein normales Verhalten im Erythrocytencholesterin feststellen, so beobachten wir bei Nr. 16 Werte, die an der äußersten unteren Normalgrenze liegen.

Fall 17

Patientin 15 Jahre, Größe 149 cm.

Aufnahme am 4. 9. 36 zur Beobachtung auf epileptische Anfälle.

Diagnose: Epileptiforme Anfälle unklarer Genese.

Amenorrhoe und chron. Tonsillitis. Infectio vener. ∅. Seit zwei Jahren klagt Patientin über Leibschmerzen, die in Abständen von drei bis vier Wochen auftreten. Bei den anfallsweise auftretenden Leibschmerzen wird sie häufig ohnmächtig. Menses noch nicht eingetreten.

Befund: Patientin in gutem Kräfte- und Ernährungszustand. Fettpolster und Muskulatur gut ausgebildet. Lunge und Herz o. B. Systolikum über der Spitze. Abdomen frei, Urin o. B. Gewicht 43,3 kg.

Blutstatus bei der Aufnahme: Hgb. 60 %, Ery. 3,6 Mill., F J 0,8, Leucoc. 7800, RR 125/55, S 95—115—150.

Blutstatus bei der Cholesterinbestimmung: S 95—119, Hgb. 59 %, Ery. 4,82 Mill., F J 0,51, Leucoc. 9800, Stabk. 4, Segm. 47, Eos. 9, Lymphoc. 39, Monoc. 1, Tp. 37,8°.

Therapie: Luminal.

Patientin wurde am 27. 11. 36 entlassen. Die Senkung betrug 110—125. Hgb. 60 %, Ery. 3,6 Mill. Es wurde empfohlen, dreimal täglich zwei Tabletten Ferrostabil zu geben.

Vollblutwerte:	Fr. Chol. 95, Ges. Chol. 220, Esterchol. 125
Serumwerte:	Fr. Chol. 62,5, Ges. Chol. 250, Esterchol. 187,5

Hämatokritwert: 34, Q_1 53,8 (158,24), Q_2 55 (161,76).

Verhältnis von freiem zu gesamtem Chol. 25 %.

Die mittelstarke Anämie von 59 % Hämoglobin wird von einer Hypocholesterinämie begleitet, woran das Estercholesterin zur Hauptsache beteiligt ist. Die Anämie wurde erst gegen Ende des Klinikaufenthaltes therapeutisch angegangen, so daß therapeutische Effekte für den hohen Cholesteringehalt auszuschließen sind. Auch hier können wir also wie beim vorhergehenden Falle einen übernormalen Cholesterinspiegel bei unbehandelter Anämie feststellen. Das Cholesterin in den Erythrocyten ist hier jedoch in Gegensatz zum vorhergehenden Falle mit einer Hypercholesterinämie um einige mg % über die Norm erhöht.

Fall 18

Es bestand eine ganz leichte Anämie ohne erkennbaren Grund. Patientin war 12 Jahre alt und in gutem Allgemeinzustand. Irgendwelche Stoffwechselstörungen waren klinisch nicht feststellbar. Auffallend ist

hier die geringe Differenz von freiem zu gesamtem Cholesteringehalt bei einem fast normalen Hämoglobingehalt. Das Estercholesterin ist fast um das Doppelte gesunken, während das freie Cholesterin sich in ungefähr normalen Grenzen bewegt. Das prozentuale Verhältnis des freien zum Gesamtcholesterin beträgt 50 %, den höchsten aller untersuchten Fälle. Ueberraschend ist bei dem fast normalen Hämatokritwert der abnorm geringe Cholesteringehalt in den Erythrocyten.

Vollblutwerte:	Fr. Chol. 65, Ges. Chol. 90, Esterchol. 25
Serumwerte:	Fr. Chol. 50, Ges. Chol. 100, Esterchol. 50

Hämatokritwert: 43, Q_1 36,5 (84,88), Q_2 33 (76,74).
Verhältnis von freiem zu gesamtem Chol. 50 %.

Zusammenfassung der Untersuchungen.

A. Bei Blutgesunden.

1. Die von Schoenheimer und Sperry angegebene Methode ist brauchbar und arbeitet mit einer Fehlergrenze von ± 5,8 %.
2. Durchschnittswerte der Cholesterinfraktionen betragen: für das freie Serumcholesterin 57,6 ± 10,8, das Gesamtcholesterin 199,1 ± 16,6, das Estercholesterin 141,5 mg %.
3. Vergleichende Ergebnisse nach normaler und fettarmer Kost lassen eine mehr oder weniger große Abhängigkeit von der Ernährung erkennen. Die Mittelwerte bei fettarmer Kost liegen jedoch sämtlich nahe den Durchschnittszahlen bei normaler Kost. Bei fettarmer Kost entfallen im Durchschnitt auf das freie Serumcholesterin 51,3 ± 10,2, das Gesamtcholesterin 185,0 ± 15,1, das Estercholesterin 133,7 mg %. Hieraus geht hervor, daß die Schwankungen nach fettarmer Kost zu gering sind, um in der Folge Untersuchungen stets nach fettarmer Kost vornehmen zu müssen.
4. Bei Blutgesunden konnte ich in Uebereinstimmung mit anderen Untersuchern kein Estercholesterin in den Erythrocyten feststellen. Die geringen Schwankungen, die beim freien und Gesamtcholesterin bestehen, liegen innerhalb der normalen Fehlergrenze. 100 ccm Erythrocyten enthalten im Durchschnitt 129,98 mg % freies Cholesterin und 130,18 mg % Gesamtcholesterin. Nach fettarmer Kost ergeben sich fast gleiche Resultate: Freies Cholesterin 131,65 und Gesamtcholesterin 131,45 mg %. Die Differenz der Maximum-Minimumwerte ist bei normaler Kost ungefähr ein Drittel größer als nach fettarmer Kost. Hieraus ergibt sich ebenfalls eine geringe Abhängigkeit des Erythrocytencholesterins von alimentären Einflüssen.

B. Bei Anämien (nach normaler Kost).

1. Eine Serumhypercholesterinämie wurde festgestellt in den Fällen:

1 (Aleukämische Lymphadenose), 6 (Hodgkin), 11 (Chlorose?), 15 (Ulcus duodeni mit sek. Anämie), 16 (Sek. Anämie nach Tonsillektomie), 17 (Epileptische Anfälle, chronische Tonsillitis).

2. Serumveränderungen im Sinne einer Hypocholesterinämie sehen wir in den Fällen: 3 (Lymphatische Leukämie), 5 (Hodgkin), 7 (Angina agranulocytotica), 8 (Knochenmarkshemmung mit Anämie nach Splenomegalie), 14 (Ulcus ventriculi mit sek. Anämie), 18 (Sek. Anämie unklarer Genese).
3. Normales Gesamtcholesterin findet sich bei den Fällen: 2 (Akute myeloische Leukämie), 4 (Myeloische Leukämie), 9 (Septisches Krankheitsbild), 10 (Knochentumor, Sarkom?), 12 (Chlorose?, 13 (Ikterus mit sek. Anämie).
4. Das prozentuale Verhältnis des freien zum Gesamtcholesterin liegt in drei Fällen oberhalb des Höchstpunktes bei Blutgesunden. Es sind dies die Fälle: 3 (Lymphatische Leukämie), 13 (Ikterus mit sek. Anämie), 18 (Sek. Anämie unklarer Genese). Außer diesen liegen noch außerhalb der mittleren Abweichung erhöht der Fall 2 (Akute myeloische Leukämie), erniedrigt die Fälle 8 (Knochenmarkshemmung durch Splenomegalie) und 16 (Sek. Anämie nach Tonsillektomie).
5. Sämtliche pathologischen Fälle zeigen kein Estercholesterin in den Erythrocyten, ausgenommen Patient Nr. 7. Er hatte eine Angina agranulocytotica und die schwerste Anämie von allen vorliegenden Fällen mit einem Hämoglobinwert von 24 % und nur 950 000 Erythrocyten in 1 ccmm. Die Differenz von 23,57 mg % des gesamten und freien Cholesterins in den Erythrocyten muß unbedingt für das Vorhandensein von Estercholesterin in den Erythrocyten sprechen.

Uebernormalen Erythrocytencholesteringehalt sehen wir im Falle 6 (Hodgkin) bei einer schweren Anämie mit einem Serumcholesteringehalt von 540 mg % Gesamtcholesterin. Ferner kommt im Falle 17 (Epileptische Anfälle) mit Hypercholesterinämie eine Erhöhung des Erythrocytencholesterins vor. Unter die Norm erniedrigtes Erythrocytencholesterin finden wir im Falle 2 (Akute myeloische Leukämie), 3 (Lymphatische Leukämie), 7 (Angina agranulocytotica), 18 (Sek. Anämie unklarer Genese).

Beim Falle 10 sehen wir trotz Verschlechterung des Blutbildes einen Erythrocytencholesterinanstieg und Ansteigen des freien und Gesamtcholesterins im Serum. Hierzu steht im Gegensatz Fall 14, wo wir trotz Besserung des Blutbildes ein Absinken des Serumcholesterins und des Erythrocytencholesterins bis unter die unterste Normalgrenze feststellen können.

Zum Schlusse der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Martini für die Ueberlassung des Themas zu danken. Ich danke ferner Herrn Dr. Schuler und Herrn Dr. Dreßler für die freundliche Beratung bei Abfassung der Arbeit.

Literaturangabe.

Schoenheimer, R., und Sperry, W. M.: J. Biol. Chem. 106, 745 (1934).
Bürger und Beumer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 71, 311, 1913.
Bürger und Habs: Z. ges. exp. Med., 56, 640 (1927).
Laroche u. Grigaut: Comptes Rendues de la Société de Biol. Tome 112, Nr. 25, 1936.
Boyd u. Tweddel: Transactions of the Royal Society of Canada Section 5, Volume 29, 1935.
Bloor, W. R.: J. Biol. Chem., 24, 447, 1916.
Artom, C., u. Pedretti, G.: Boll. soc. ital. biol. sper., 7, 980, 1932.
Warren u. Sperry: J. Biol. Chem. Volume 114, 125—133, 1936.
Martini: Zent. Bioch. Biophys., 14, 925, 1913.
Burgher u. Oeter: Zeit. Phys. Chem., 257, 1929.
Bloor u. Knudson: J. Biol. Chem., 29, 7, 1917.
Barreda, P.: Klin. Woch., 13, 290, 1934.
Arndt, H. J. (Stepp, Leupold, Hueck): Zeitschr. f. d. gs. exp. Med. 54, 391, 1927.
Gantenberg (Möller u. Gulli, Lindh u. Nägeli): Dtsch. Arch. f. klin. Med. 176, Seite 343.
Heinlein, H.: Kongreß Zntrblatt, 74, 194, 1934.

Lebenslauf.

Ich wurde am 25. November 1912 zu Fischeln bei Krefeld als Sohn des Beamten Johann Dünwald am Provinzial-Fürsorge-Erziehungsheim Fichtenhain geboren.

Nach 4jähriger Volksschulbildung besuchte ich vom 10.—19. Lebensjahre das staatl. St. Michael-Gymnasium in Münstereifel, wo ich zu Ostern 1932 die Reifeprüfung bestand.

Meine gesamte Studienzeit verbrachte ich in Bonn. Mein Physikum bestand ich im Sommer 1934 und mein ärztl. Staatsexamen im Winterhalbjahr 1937/38 in Bonn.